

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-03>

## Бактериофаги: прошлое, настоящее, будущее

Л.С. Конькова<sup>1</sup>,  
Л.А. Краева<sup>1, 2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
О.А. Бургасова<sup>3, 4</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
С.В. Долинный<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

<sup>5</sup>Инфекционная клиническая больница №1

Департамент здравоохранения Москвы

E-mail: olgaburgasova@mail.ru

В последние годы наблюдается катастрофический рост резистентности штаммов бактерий к антибактериальным препаратам (АБП). Уже сейчас в мире регистрируются миллионы смертей в год, связанных с устойчивостью к АБП. Распространение пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 способствовало значительному увеличению нагрузки на медицинские учреждения, чрезмерному упреждительному использованию АБП, что, в свою очередь, привело к еще более широкому распространению резистентных штаммов в стационарах.

В то же время многочисленные успешные результаты использования бактериофагов в клинической и профилактической медицине позволяют надеяться на их эффективное применение в качестве альтернативы этиотропной терапии, особенно в случаях угрозы распространения резистентных штаммов бактерий.

При дальнейших исследованиях биологических свойств бактериофагов, их взаимодействия с бактериальными клетками и клетками человека будет реализована возможность лечения и профилактики многих инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, антибиотикорезистентность, бактериофаги.

**Для цитирования:** Конькова Л.С., Краева Л.А., Бургасова О.А. и др. Бактериофаги: прошлое, настоящее, будущее. Врач. 2022; 33 (2): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-03>

В последние годы наблюдается пандемия устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП), которая усиливается из-за повсеместного использования АБП при оказании помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Группой исследователей подсчитано, что в 2019 г. зарегистрировано 4,95 млн смертей, связанных с устойчивостью к АБП [1]. При этом 6 возбудителей были ответственны за >250 000 смертей, связанных с устойчивостью к АБП: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,

*Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Распространение резистентных к АБП штаммов наблюдается повсеместно. Однако наибольшую обеспокоенность вызывает распространение в Российской Федерации штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, >80% из которых резистентны к карбапенемам.

Проблема глобального распространения мульти- и панрезистентных к АБП микроорганизмов может быть решена более широким внедрением бактериофагов в стандартные методики лечения и профилактики. Учитывая накопленную доказательную базу эффективности бактериофагов, их применение в целях профилактики и лечения инфекционных болезней может быть одним из перспективных направлений в борьбе с проблемой антибиотикорезистентности бактерий [2].

Тенденция формирования устойчивости к АБП у микроорганизмов такова, что уже через 10 лет возбудители инфекционных болезней станут абсолютно невосприимчивы к ним. Часто применение АБП неоправданно, неэффективно и иррационально, а также сопровождается нарушением нормальной микрофлоры организма. Следовательно, необходим поиск новых средств профилактики и лечения инфекционных болезней. Замена профилактического применения АБП в животноводстве и растениеводстве на препараты бактериофагов, внедрение этих препаратов в методики лечения больных инфекционными заболеваниями, их комплексное и широкое применение, разработка и производство новых препаратов бактериофагов может стать решением проблемы антибиотикорезистентности [3].

Цель данного обзора — показать принципиальные преимущества применения бактериофагов как средства для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, обусловленных резистентными штаммами бактерий, а также описать современное состояние и перспективы лекарственной терапии с применением препаратов бактериофагов.

### ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ, ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Бактериофаги высоко специфичны к целевым микроорганизмам, благодаря чему они не воздействуют на нормальную микрофлору организма человека и животных. Совместимость с другими препаратами в комплексной терапии инфекционных болезней и отсутствие противопоказаний к приему бактериофагов, — все это обусловило возросший интерес к производству и разработке новых препаратов лечебных бактериофагов [4]. В пищевой промышленности благодаря специфичности воздействия фаги возможно эффективно использовать в обеззараживании пищевой продукции, а также ее консервации — во избежание микробиологической порчи.

Исследования бактериофагов начались в 1896 г., когда британский химик Э. Ханкин обнаружил некий агент, который с легкостью миновал бактериальные мембранные фильтры, а также вызывал гибель бактерий. Название «бактериофаг», т.е. «пожиратель» бактерий, предложено Ф. Д'Эреллем, который в 1917 г. обнаружил, что бактериофаги представляют собой вирусы, обуславливающие специфический лизис бактериальной клетки. В первой же своей публикации ученый показал, что бактериофаг способен к неограниченному размножению, исследовал специфичность по отношению к хозяевам и описал образование фаговых бляшек на газоне бактериальной культуры на питательных средах [5]. До середины прошлого века бактериофаги активно изучались и применялись в медицинских учреждениях, однако данная тенденция не сохранилась в связи с несколькими факторами:

- инфекции, вызываемые несколькими возбудителями, лечились фагами, целевыми только для одного микроорганизма;
- допускались ошибки при выборе бактериофагов для производства препаратов – лечебные средства изготавливались на основе умеренных фагов, а не литических;
- открытие пенициллина в 1929 г., стремительное развитие антибактериальной терапии (АБТ) и ее успешное применение привели к тому, что от фагов отказались, и их дальнейшее изучение приостановилось.

### ЖИЗНЕННЫЕ ЦИКЛЫ БАКТЕРИОФАГОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КЛЕТКОЙ

Инфекция бактериальной клетки бактериофагом – это доставка в нее вирусного кода, который, как правило, приводит к синтезу новых фаговых частиц и их высвобождению. Бактериофаг лишает клетку-хозяина возможности поддерживать свой гомеостаз за счет захвата всех доступных ресурсов, т.к. направляет их исключительно на размножение вирусных частиц [5].

Выделяют *умеренные* и *литические* бактериофаги. В ходе литического цикла сначала происходит репликация генетического материала бактериофага, а затем синтез его структурных белков, из которых происходит сборка дочерних частиц бактериофага. Вновь синтезируемые фаги разрушают бактериальную клетку, выходят из нее и вновь инфицируют здоровые клетки-мишени [6].

Умеренные бактериофаги, инфицируя бактериальную клетку, встраивают свою нуклеиновую кислоту в генетический материал бактерии. При этом бактерия не погибает, а генетическая информация фага сохраняется в ней в качестве профага. В связи с тем, что профаги могут нести в себе гены, способствующие эволюции бактерии в направлениях укрепления антибиотикорезистентности и усиления патогенности,

умеренные фаги не используются при разработке лечебных и профилактических препаратов. Однако они нашли свое место и широко применяются в качестве векторов в генной инженерии. Под воздействием облучения ультрафиолетом или других физических и химических факторов профаг, т.е. «спящий» генетический материал фага, может активироваться и вновь перейти на литический цикл [6].

Химический состав бактериофагов представлен минимум двумя компонентами: белками и нуклеиновыми кислотами. Они содержатся в структуре вириона в приблизительно равных пропорциях. Генетический материал разных видов бактериофагов может быть представлен одно- или двцепочечными нитями как ДНК, так и РНК [7]. Белки являются структурными компонентами, формирующими капсид. Рецептор-связывающие белки также играют ключевую роль в процессе адсорбции бактериофагов на поверхность клетки-хозяина [8].

Ключевым фактором взаимодействия бактериофагов и бактериальных клеток является совместимость фаговой частицы с определенными структурами на поверхности бактерий. Многие фаги имеют хвосты, которые способны прикрепляться к конкретным рецепторам на поверхности бактерии-хозяина: молекулы углеводов, белков, липополисахаридов [9]. При этом эти рецепторы для грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов различаются в зависимости от строения клеточной стенки. У грамотрицательных бактерий такими рецепторами могут быть мембранные липополисахариды, капсульные полисахариды, порины и другие мембранные белки. У грамположительных бактерий основная масса клеточной стенки представлена многослойным пептидогликаном, в толще которого находятся тейхоевые кислоты, которые часто являются рецепторами для бактериофагов [5]. Рецепторы должны обладать биохимическим и физиологическим потенциалами, чтобы бактериофаг смог внедрить и реплицировать свою наследственную информацию [10].

Специфическая адсорбция бактериофагов является реализацией одной из ключевых функций вириона, т.е. фаговая частица опознает пригодную для репликации вируса клетку-хозяина, чтобы доставить в нее свою нуклеиновую кислоту. Обычно это нековалентное связывание фаговых рецептор-узнающих белков адгезивной, с определенными молекулами на поверхности, бактериальной клетки [5].

Фаги обладают строгой специфичностью, т.е. способны паразитировать только в определенном виде микроорганизмов. Фаги с более строгой специфичностью, которые паразитируют только на определенных представителях данного вида, называются *типowymi*. Также существуют бактериофаги, способные взаимодействовать с микроорганизмами нескольких близких видов, – *поливалентные* [11].

Известно, что использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета. Исследователями показано, что препараты бактериофагов при местном введении снижали интенсивность воспалительного процесса и способствовали восстановлению адекватного иммунного ответа слизистых оболочек. Благодаря способности бактериофагов активировать фагоцитоз и повышать метаболическую активность нейтрофилов, удается предотвращать рецидивы инфекции и переход воспалительного процесса в хроническую форму.

Описано также, что фаги снижают чрезмерную продукцию активных форм кислорода при бактериальных инфекциях, предупреждая дальнейшее повреждение тканей и прогрессирование воспалительного процесса. Бактериофаги обладают защитным потенциалом, не только уничтожая патогены, но и подавляя местные иммунные и воспалительные реакции в кишечнике, тем самым способствуя поддержанию иммунного гомеостаза.

В России и странах СНГ препараты бактериофагов нередко применяют для профилактики и лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, гнойно-воспалительных заболеваний глаз, ушей, носа, ротовой полости, хирургических, урогенитальных инфекций и других заболеваний.

Универсальной формой выпуска препаратов бактериофагов является жидкость, которую удобно принимать *per os*, а также в виде клизм и орошений полостей, сообщающихся с внешней средой (носовая полость, раны, ожоги, влагалище и полость матки, уретра; дренирование брюшной, плевральной полостей, мочевого пузыря) [12].

Сочетание фаготерапии и АБТ показало свою эффективность при ассоциированных инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Комбинированное применение фагов, озонированных растворов и сорбционных повязок эффективно при гнойно-воспалительных поражениях мягких тканей и позволяет сократить сроки лечения и восстановления почти в 2 раза по сравнению с традиционной АБТ.

Производство препаратов фагов должно базироваться на следующих важнейших критериях:

- препараты должны включать только вирулентные бактериофаги с литическим жизненным циклом;
- бактериофаги, входящие в препарат, должны активно воспроизводиться в клетке-мишени и давать высокий выход дочерних частиц фага;
- бактериофаги, входящие в препарат, должны сохранять литическую активность при длительном хранении;
- бактериофаги, входящие в препарат, не должны взаимодействовать с представителями нормальной микрофлоры человека и животных.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

История практического использования бактериофагов говорит о том, что в эпоху ослабления действия АБП альтернативным методом борьбы с бактериями могут служить бактериофаги. Они нашли свое применение в различных разделах медицинской практики [13, 14].

Бактериофаги широко применяются при раневых инфекциях в виде местных аппликаций [15]. Даже в случаях развития инфекционного процесса, обусловленного резистентными штаммами *P. aeruginosa*, удавалось получить хороший антибактериальный эффект [16].

В целом раневые инфекции, ожоги, трофические язвы с успехом saniруются с помощью бактериофагов [17]. У ожоговых пациентов, там, где зачастую не эффективны АБП, возможна элиминация бактерий на раневых поверхностях с помощью специфических бактериофагов [18]. Современные технологии позволяют создавать и использовать специальные гидрогелевые покрытия и материалы для местного применения [19].

Хорошие результаты достигаются при использовании бактериофагов у пациентов с диабетической стопой, позволяя консервативными методами, без травматичных хирургических вмешательств, получать лечебный эффект [20]. Многочисленные исследования говорят о том, что бактериофаги могут быть использованы для борьбы с бактериальными биопленками [21]. В терапевтической практике широко используются бактериофаги для борьбы с различными патогенами бактериальной природы с выраженной резистентностью к АБП [22]. Даже в случаях бактериемии отмечаются положительные результаты использования бактериофагов [23]. В ряде случаев использование бактериофагов приводило к успешному лечению некротического панкреатита, который характеризуется высокой летальностью [24].

В последние годы все большую популярность приобретают бактериофаги при инфекционных процессах мочевыводящих путей [25, 26]. Особенно эффективными они становятся в случаях инфицирования резистентными штаммами *K. pneumoniae* [27], а также резистентными штаммами *E. coli* [28].

Использование бактериофагов в терапии бактериальных простатитов позволяет сокращать период лечения и снижать частоту развития рецидивов заболевания [29, 30].

Хорошая эффективность фаговой терапии отмечена при черепно-мозговых травмах [31], также их используют для лечения инфекций, связанных с трансплантацией в сердечно-сосудистой медицине [32]. Предварительно адаптированная фаговая терапия в сочетании с АБП используется для лечения инфекций, связанных с переломами и обусловленных резистентной к лекар-

ственным препаратам *K. pneumoniae* [33]. Сочетанная терапия бактериофагами и АБП все больше внедряется в медицинскую практику [34]. При этом большое значение имеет соблюдение дозировок и способов введения препаратов [35].

Однако возможно появление бактерий-мутантов, устойчивых к бактериофагам. В таких случаях целесообразно использование фаговых коктейлей [36].

В течение многих лет бактериофаги используются в лечении желудочно-кишечных инфекций [37–39]. Бактериофаги также могут быть использованы с профилактической целью, когда они встраиваются в просвет кишечника [40].

### ДЕКОНТАМИНАЦИЯ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ БАКТЕРИОФАГАМИ

Пищевые продукты являются богатой средой для развития микроорганизмов, т.к. по сути являются субстратом для поддержания их развития, питания, размножения. В процессе своей жизнедеятельности бактерии выделяют огромное количество веществ, вредных и опасных для здоровья людей и животных, способных вызывать пищевые токсикоинфекции и токсикозы. Развитие и увеличение количества микроорганизмов в продукции приводит также к ее микробиологической порче, которая в большинстве случаев является необратимым процессом, приводящим к невозможности использования по назначению испорченных продуктов питания.

Существуют данные об успешном использовании литических бактериофагов для инактивации основных возбудителей пищевых инфекций, а также бактерий, вызывающих микробиологическую порчу продуктов. Преимуществом литических бактериофагов является их специфичность в отношении целевых микроорганизмов без воздействия на представителей других видов микрофлоры.

Разрабатываются и используются методики, основанные на фаг-опосредованном биопроектировании, для деконтаминации и продления срока годности пищевых продуктов. Кроме того, производятся профилактические препараты от кишечных инфекций на основе бактериофагов.

Перспективным направлением является использование бактериофагов в иммобилизованном состоянии на носителях, которые обеспечивают постепенное высвобождение частиц фага в пищевой продукт, а также позволяют сохранить их литическую активность в течение определенного времени. Например, бактериофаг, иммобилизованный на органо-неорганических покрытиях совместно с наночастицами оксидов металлов.

Известно, что бактериофаги способны синтезировать ферменты эндолизин, которые вызывают лизис бактериальной клетки в конце литического жизненного цикла. Эти ферменты также предлагают использовать

для деконтаминации пищевых продуктов. Очищенные фаговые эндолизин имеют более широкий спектр специфичности, чем сами литические бактериофаги, из которых они выделены. Их можно использовать для естественной консервации продуктов в качестве самостоятельных препаратов или в сочетании с другими методами. Проблема доставки эндолизин к клеткам-мишеням в обрабатываемом продукте решается с помощью методов генной инженерии. Например, стартовый биотехнологический штамм *Lactobacillus casei*, синтезирующий этот эндолизин, используется для производства сыра.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В крупных стационарах Санкт-Петербурга до пандемии НКИ уже преобладали грамотрицательные бактерии в качестве возбудителей нозокомиальных инфекций. В период широкого распространения среди населения вируса SARS-CoV-2 нами проведены бактериологические исследования материала из респираторного тракта от пациентов с COVID-19 в крупных стационарах, предназначенных для лечения таких больных. У 68% пациентов с осложненным течением COVID-19 выделены бактерии *K. pneumoniae*, из которых 75% были резистентны к цефалоспорином III–IV поколений, 80% – к фторхинолонам III–IV поколений, 55% – к защищенным пенициллинам и карбапенемам.

В то же время 62% штаммов *K. pneumoniae* оказались чувствительны к клецсиеллезному поливалентному фагу; 48% штаммов, резистентных к АБП, были чувствительны к этому же бактериофагу. В настоящее время вполне обоснованным является использование бактериофагов для лечения пациентов с осложненным течением COVID-19 с выявленными антибиотикорезистентными штаммами. Для этого уже существует нормативно-правовая база использования бактериофагов.

Большую опасность вызывают биопленки, формирующиеся как в организме человека, так и на объектах больничной среды. В результате экспериментов *in vitro* нами установлено, что биопленочная культура, образованная штаммами *K. pneumoniae*, подвергается деструкции в течение 2 ч под влиянием клецсиеллезного поливалентного бактериофага.

Следовательно, для решения проблем, обусловленных распространением резистентных бактерий в респираторном тракте пациентов с осложненными формами НКИ, необходимо обязательно исследовать отделяемое респираторного тракта на наличие бактерий, определять чувствительность бактерий к АБП и бактериофагам и назначать препараты антибактериальной направленности, в том числе бактериофаги.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость поиска альтернативы АБП на сегодняшний день очень острая. Наилучшим вариантом является разработка и промышленное производство

новых препаратов бактериофагов, которые можно использовать как в комбинации с АБП, так и в качестве самостоятельного терапевтического средства. Помимо профилактики и лечения инфекционных болезней препаратами бактериофагов, для исследований открыто другое направление – обеззараживание пищевой продукции. Существуют инновационные разработки, которые в ближайшем будущем могут разрешить важнейшую экономическую проблему микробиологической порчи продуктов.

При всем том, что существуют слабые места при лечении бактериофагами, их нужно изучать и обходить, используя современные методы исследования [41].

Более глубокие исследования бактериофагов и их взаимодействия с бактериальными и соматическими клетками позволят ускорить процесс их использования при лечении онкологических заболеваний, иммунологических проблем, для восстановления микробиома человека, играющего важную роль в развитии нейродегенеративных и системных заболеваний, в косметологии. Использование бактериофагов является перспективным в различных разделах клинической и профилактической медицины.

\* \* \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

## Литература/Reference

- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
- Брусина Е.Б., Дроздова О.М., Алешкин А.В. и др. Проблемы комплексного применения бактериофагов для профилактики и лечения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 3: 11–5 [Brusina E.B., Drozdova O.M., Akeshkin A.V. et al. Problems of complex use of bacteriophages for prevention and treatment. *Epidemiology and Infectious diseases*. 2018; 3: 11–5 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/epidem.2018.3.11-5
- Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганный патологии человека. М.: Триада, 2007; с. 60. [Bondarenko V.M. Rol' uslovno-patogennykh bakteriy kishechnika v poliorgannoy patologii cheloveka. M.: Triada, 2007; с. 60. (in Russ.)].
- Бондаренко В.М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике. *Фарматека*. 2011; 1 (214): 29–34 [Bondarenko V.M. Clinical effect and ways to efficient use of therapeutic bacteriophage preparation in medical practice. *Pharmateka*. 2011; 1 (214): 29–34 (in Russ.)].
- Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. М.: ТД Дели. 2019; 384 с. [Letarov A.V. Sovremennye konceptii biologii bakteriofagov. M.: TD DeLi, 2019; p. 384 (in Russ.)].
- Campbell A. The future of bacteriophage biology. *Nat Rev Genet*. 2003; 4 (6): 471–7. DOI: 10.1038/nrg1089.
- Ackermann H.W. 5500 Phages examined in the electron microscope. *Arch Virol*. 2007; 152 (2): 227–43. DOI: 10.1007/s00705-006-0849-1
- Fokine A. Structural and functional similarities between the capsid proteins of bacteriophages T4 and HK97 point to a common ancestry. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102 (20): 7163–8. DOI: 10.1073/pnas.0502164102
- Storms Z.J., Sauvageau D. Modeling tailed bacteriophage adsorption: Insight into mechanisms. *Virology*. 2015; 485: 355–62. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.007
- Silva B., Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*. 2016; 363 (4): fnw002. DOI: 10.1093/femsle/fnw002
- Leiman P.G., Shneider M.M. Contractile tail machines of bacteriophages. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 726: 93–114. DOI: 10.1007/978-1-4614-0980-9\_5
- Акимкин В.Г., Трунилина Р.А., Шахлин Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза у больных с хирургической патологией. Магнитогорск: ООО «АС», 2008; 172 с. [Akimkin V.G., Trunilina R.A., Shachlin E.V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti nosokomial'nogo salmoneleza u bol'nykh s khirurgicheskoy patologiyey. Magnitogorsk: AS, 2008; 172 p. (in Russ.)].
- Kuchment A. The Forgotten Cure. The Past and Future of Phage Therapy. Springer Science & Business Media, 2011; 136 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-0251-0
- Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*. 2012; 83: 3–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3
- Бесчастнов В.В., Юданова Т.Н., Бегун С.М. и др. Использование гидрогелевых раневых покрытий в комбинации с бактериофагами. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020; 13 (3): 279–84 [Beschastnov V.V., Yudanova T.N., Begun S.M. et al. Application of Hydrogel Wound Dressings Combined with Bacteriophages. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2020; 13 (3): 279–84 (in Russ.)]. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-279-284
- Jault P., Leclerc T., Jennes S., et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 35–45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
- Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikunova N.V. Applications of Bacteriophages in the Treatment of Localized Infections in Humans. *Front Microbiol*. 2018; 9:1696. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01696
- Леонтьев А.Е., Павленко И.В., Ковалишена О.В. и др. Применение фаготерапии в лечении ожоговых больных. *Современные технологии в медицине*. 2020; 12 (3): 95–104 [Leontyev A.E., Pavlenko I.V., Kovalishena O.V. et al. Application of Phagotherapy in the Treatment of Burn Patients (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2020; 12 (3): 95–104 (in Russ.)]. DOI 10.17691/stm2020.12.3.12
- Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C. et al. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-38318-4
- Morozova Y.N., Kozlova Y.N., Tikunova N.V. et al. Bacteriophage treatment of infected diabetic foot ulcers. *Methods in molecular biology*. 2018; 1693: 151–8. DOI 10.1007/978-1-4939-7395-8\_13
- Donlan R.M. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol*. 2009; 17 (2): 66–72. DOI: 10.1016/j.tim.2008.11.002
- Herridge P., Shibu P., O'Shea J. et al. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses. *J Med Microbiol*. 2020; 69: 176–94. DOI: 10.1099/jmm.0.001141
- Duplessis C., Biswas B., Hanisch B. et al. Refractory pseudomonas bacteremia in a 2-year-old sterilized by bacteriophage therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7 (3): 253–6. DOI: 10.1093/pids/pix056
- Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and use of personalized bacteriophagebased therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (10): e00954-17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17
- Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M. et al. Adapted Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1832. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01832
- Leitner L., Sybesma W., Chanishvili N. et al. Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol*. 2017; 17 (1): 90. DOI: 10.1186/s12894-017-0283-6
- Bao J., Wu N., Zeng Y. et al. Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1): 771–4. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747950
- Zalewska-Piątek B., Piątek R. Phage Therapy as a Novel Strategy in the Treatment of Urinary Tract Infections Caused by *E. coli*. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (6): 304. DOI: 10.3390/antibiotics9060304
- Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M. et al. Phage Therapy in Prostatitis: Recent Prospects. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1434. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01434

30. Xiong S., Liu X., Deng W. et al. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 504. DOI: 10.3389/fphar.2020.00504

31. LaVergne S., Hamilton T., Biswas B. et al. Phage therapy for a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Craniectomy site infection. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 5 (4): ofy064. DOI: 10.1093/ofid/ofy064

32. Junghans S., Rojas S.V., Skusa R. et al. Bacteriophages for the Treatment of Graft Infections in Cardiovascular Medicine. *Antibiotics.* 2021; 10 (12): 1446. DOI: 10.3390/antibiotics10121446

33. Eskenazi A., Lood C., Wubbolts J. et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun.* 2022; 13: 302. DOI: 10.1038/s41467-021-27656-z

34. Nir-Paz R., Gelman D., Khouri A. et al. Successful treatment of antibiotic-resistant, polymicrobial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (11): 2015–8. DOI: 10.1093/cid/ciz222

35. Luong T., Salabarría A., Roach D. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? *Clin Ther.* 2020; 42 (9): 1659–80. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014

36. Hesse S., Rajaure M., Wall E. et al. Phage Resistance in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 Evolves via Diverse Mutations That Culminate in Impaired Adsorption. *mBio.* 2020; 11 (1): e02530-19. DOI: 10.1128/mBio.02530-19

37. Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium medicum. Педиатрия.* 2014; 2: 35–40 [Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. Mesto bakteriofagov v terapii infektsionnykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. *Consilium medicum. Peditaria.* 2014; 2: 35–40 (in Russ.)].

38. Febvre H.P., Rao S., Gindin M. et al. PHAGE Study: Effects of Supplemental Bacteriophage Intake on Inflammation and Gut Microbiota in Healthy Adults. *Nutrients.* 2019; 11: 666. DOI: 10.3390/nu11030666

39. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021; 563 с. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A. et al. *Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlya infektsionistov.* Krasnoyarsk: Polikor, 2021; 563 с. (in Russ.)].

40. Barr J.J., Auro R., Furlan M. et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110 (26): 10771–6. DOI: 10.1073/pnas.1305923110

41. Anand T., Virmani N., Kumar S. et al. Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 34–41. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.018

## BACTERIOPHAGES: PAST, PRESENT, FUTURE

**L. Konkova<sup>1</sup>**; Professor **L. Kraeva<sup>1,2</sup>**, MD; Professor **O. Burgasova<sup>3,4</sup>**, MD; **S. Dolinny<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

<sup>3</sup>Russian Peoples Friendship University, Moscow

<sup>4</sup>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow

<sup>5</sup>Infectious Diseases Clinical Hospital One, Moscow Department of Public Health

*In recent years, there has been a catastrophic increase in the resistance of bacterial strains to antibacterial drugs. Millions of deaths per year associated with antimicrobial resistance are already being reported worldwide. The spread of the pandemic new coronavirus infection COVID-19 has contributed to a significant increase in the burden on health care facilities, overuse of antibiotics, which in turn has led to an even greater spread of resistant strains in hospitals.*

*At the same time, numerous successful results of bacteriophages use in clinical and preventive medicine give the hope for their effective use as an alternative to ethiotropic therapy, especially in cases of the threat of resistant bacterial strains spread.*

*Further research into the biological properties of bacteriophages and their interaction with bacterial and human cells will make it possible to treat and prevent many infectious diseases with bacteriophages.*

**Key words:** infectious diseases, antibiotic resistance, bacteriophages.

**For citation:** Konkova L., Kraeva L., Burgasova O. et al. Bacteriophages: past, present, future. *Vrach.* 2022; 33 (2): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-03>